

# Émergence du coronavirus SARS-CoV-2 : faire face à l'épidémie de Covid-19

## *Facing challenges with the novel coronavirus SARS-CoV-2 outbreak*

Sylvie van der Werf<sup>1,2</sup>

Cécile Peltékian<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centre National de Référence des Virus des infections respiratoires, WHO National Influenza Center, Institut Pasteur, Paris, France

<sup>2</sup> Unité de Génétique moléculaire des virus à ARN, UMR 3569 CNRS, Université de Paris, Institut Pasteur, France

<sup>3</sup> Service des Programmes incitatifs scientifiques, Institut Pasteur, Paris, France

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises informaient l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposée à des animaux vivants d'un marché de la ville de Wuhan, en Chine. Le 7 janvier 2020, l'émergence d'un nouveau coronavirus était identifiée ; le virus 2019-nCoV déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire. Le partage immédiat par les autorités chinoises des séquences génomiques complètes du virus 2019-nCoV, via leur dépôt sur la plateforme GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*) [1] (initialement dédiée au suivi de l'évolution génétique des virus de la grippe), a permis aux divers laboratoires experts mondiaux de développer au plus vite des tests de détection de ce nouveau virus. L'épidémie a rapidement évolué, affectant d'autres régions de la Chine, et le 13 janvier 2020, la Thaïlande déclarait un premier cas importé de Wuhan. Le 27 janvier 2020, la surveillance épidémiologique internationale faisait état de 41 cas importés, 27 en Asie, 6 en Amérique du Nord, 5 en Océanie et 3 en Europe [2], tous en provenance de Chine. Le 30 janvier 2020, le directeur général de l'OMS déclarait l'épidémie de 2019-nCoV comme urgence de santé publique à portée internationale. Entre temps, le 24 janvier 2020, le ministère français chargé de la Santé avait confirmé trois premiers cas de patients touchés par le coronavirus de Wuhan. Les premiers cas en Europe ont été détectés en France par le Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires de l'Institut Pasteur ; les séquences du génome complet pour deux des premiers cas français ont été rapidement partagées via la plateforme GISAID et les isolats viraux mis à disposition, dans le cadre de l'initiative *European Virus Archive GLOBAL* (EVA<sub>G</sub>) [3]. Le 12 février 2020, compte tenu du lien phylogénétique du virus 2019-nCoV avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ([SRAS] ayant causé une épidémie en 2002-2003) et d'autres coronavirus apparentés, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 au virus [4] ; la maladie associée étant quant à elle nommée Covid-19, pour *Coronavirus Infectious Disease 2019* [5]. Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés, à ARN simple brin positif, classés en 4 genres : alpha, bêta (connus pour infecter l'homme), delta, gamma [6]. Quatre CoV humains saisonniers (HCoV 229E, NL63, OC43 et HKU1) sont endémiques dans le monde, causant chez l'adulte 10 % à 30 % des infections des voies respiratoires supérieures. Il existe une grande diversité de coronavirus animaux, la plus grande étant observée chez les chauves-souris, suspectées d'être le réservoir majeur de ces virus [7]. Les mammifères péri-domestiques peuvent également servir d'hôtes intermédiaires, facilitant alors les événements de recombinaison et de mutation et ainsi l'expansion de leur diversité génétique. Le séquençage du génome de SARS-CoV-2 montre une grande similarité avec un virus endémique retrouvé chez les chauves-souris de Chine (*Rhinolofus affinis*) [8] ; et également avec certains virus isolés chez le pangolin malais (*Manis javanica*), suggérant que cet animal pourrait

**Correspondance** : S. van der Werf  
<sylvie.van-der-werf@pasteur.fr>

doi:10.1684/vir.2020.0825

lui-même constituer un hôte intermédiaire [9, 10]. Les virus SRAS-CoV et MERS-CoV (l'agent causal du *Middle East Respiratory Syndrom*), qui ont émergé respectivement en 2002-2003 puis en 2012, sont très probablement issus d'un réservoir de chauve-souris, avec transmission secondaire à l'homme à partir de leur hôte intermédiaire : la civette palmée masquée pour le SARS-CoV et le dromadaire pour le MERS-CoV. Durant l'épidémie de SRAS en 2003, une transmission interhumaine efficace, avec des événements occasionnels dits de super-transmission se sont produits. Celle du MERS s'est quant à elle caractérisée par des passages récurrents du virus du dromadaire à l'homme, suivis parfois de chaînes de transmission interhumaine limitée ; ces événements peuvent encore s'observer au Moyen-Orient. L'interaction efficace du virus avec son récepteur à la surface des cellules humaines de l'épithélium respiratoire est déterminante pour son adaptation à l'homme. Comme pour le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 utilise comme récepteur d'entrée dans la cellule, l'angiotensine convertase 2 (ACE2) humaine. De fortes homologies de séquence existent entre la protéine S d'enveloppe du SARS-CoV-2 et celles des coronavirus apparentés qui infectent les chauves-souris ou le pangolin ; ces homologies se situant spécifiquement au niveau du site de fixation au récepteur de la protéine S du SARS-CoV-2, elles sont en faveur d'une interaction des coronavirus apparentés avec le récepteur humain ACE2 [11, 12]. Aussi, renforcer la surveillance et la recherche à l'interface animal-homme apparaît-il primordial pour pouvoir anticiper précocement le risque zoonotique lié à ces virus animaux.

Le 27 février 2020, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) rapportait 82 132 cas de Covid-19 (477 cas en Europe), avec 2801 décès sur l'ensemble des cinq continents, dont 14 en Europe. Aujourd'hui, l'épidémie se mondialise, avec une propagation interhumaine soutenue qui fait craindre une pandémie. S'appuyant sur l'expérience des épidémies antérieures, (SRAS-CoV, MERS-CoV, grippe aviaire H5N1 et H7N9, la grippe A(H1N1)pdm09, Ebola), les autorités de santé publique ont activé les plans de préparation pandémique, pour endiguer l'épidémie. Une coordination étroite entre cliniciens et autorités de santé publique au niveau local, étatique et mondial, et la diffusion rapide des données cliniques sont cruciales pour faire face à une telle crise sanitaire. En Europe, les réseaux cliniques et de laboratoires tels que la Plateforme européenne de préparation aux épidémies (ré-)émergentes (Prepare), le consortium français REACTing, le réseau de laboratoires des maladies virales émergentes (EVD-LabNet) et d'autres se sont mobilisés. Le protocole clinique initialement développé pour la grippe par l'*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium* (Isaric) et l'OMS, déjà utilisé dans

le contexte d'autres virus émergents (MERS-CoV, EBOV, ZIKV), a été adapté au Covid-19, afin de standardiser la collecte et le stockage des données pour permettre une analyse complète, à l'échelle mondiale.

La capacité de détection du virus est un élément clé de la réponse au risque pandémique. Des tests RT-PCR de diagnostic du SRAS-CoV-2 ont été rapidement développés et mis en œuvre dans les laboratoires experts, en s'appuyant en grande partie sur le Système mondial de surveillance et de riposte contre la grippe (Gisrs) de l'OMS. Les protocoles ont été partagés dans le monde entier, *via* le site web de l'OMS. Après validation, ces tests sensibles et spécifiques ont été transférés à d'autres laboratoires par les centres nationaux de référence et les laboratoires de référence Covid-19 de l'OMS [13-15]. Des témoins positifs et des panels de spécificité, indispensables à la mise en œuvre des tests de détection, ont été fournis par le biais de l'initiative European Virus Archive Global (EVAg) [16]. La disponibilité des amorces, des sondes et des témoins positifs ainsi que celle de personnels formés ont été les facteurs limitants dans cette mise en œuvre par les laboratoires, soulignant des défauts structurels dans notre capacité de réponse aux émergences [17]. Parallèlement à l'extension de l'épidémie, les capacités de diagnostic ont été étendues dans les laboratoires hospitaliers de première ligne, avant d'être déployées dans d'autres. Aujourd'hui, si l'épidémie venait à évoluer en pandémie, cette capacité de réponse serait rapidement dépassée. Les efforts des laboratoires de référence devront alors se recentrer sur leurs activités de référence telles que la réalisation de tests de confirmation, la surveillance de la circulation et des caractéristiques virales, la fourniture de matériel de référence, le conseil. Le diagnostic primaire des cas de Covid-19 devra être effectué dans les laboratoires hospitaliers et ceux d'analyse médicale ; mais ceux-ci n'en n'ont actuellement pas la capacité. Dans ces circonstances, la fourniture de tests de diagnostic commerciaux, approuvés et compatibles avec les équipements et les pratiques de routine de ces structures devient une nécessité. En outre, la performance des tests disponibles devra être réévaluée régulièrement, compte tenu de la survenue potentielle de mutations liées à l'évolution virale et pouvant conduire à des résultats faussement négatifs. La disponibilité des réactifs et des témoins, le transport des échantillons à tester (délais, chaîne du froid, disponibilité de transporteurs accrédités), et les questions de biosécurité, etc. sont autant de facteurs limitant à prendre en compte. Enfin, le développement de tests rapides « *Point of Care* » (PoC) pour le SARS-CoV-2 sera également crucial, pour la détection des cas dans des zones géographiques reculées ou encore pour les pays à faible et moyen revenu (LIMC), avec des systèmes de santé vulnérables. Ces tests PoC permettraient la détection des cas de Covid-19 sans avoir recours à

des laboratoires spécialisés et contribueraient grandement à notre capacité de contrôle de la propagation virale.

À l'heure actuelle, les efforts mondiaux visent à contenir la propagation et à atténuer l'impact de ce virus, en termes de santé publique, mais aussi d'économie. L'identification et l'isolement des cas de Covid-19, la recherche des contacts et des mesures de quarantaine ont été appliqués, avec l'espoir d'interrompre les chaînes de transmission et d'empêcher l'établissement d'une transmission communautaire soutenue. En fonction de l'évolution locale et mondiale de l'épidémie, et selon qu'elle montrera (i) un nombre limité de cas ou des cas groupés contenus ou bien (ii) une transmission généralisée à l'ensemble de la population, les mesures de contrôle de l'infection seront à adapter et des algorithmes de diagnostic deviendront alors nécessaires. L'ensemble de ces mesures pourra être modifié par les autorités de santé publique au regard de l'évolution des connaissances et de l'évaluation des risques face à l'épidémie.

Les études de modélisation qui ont été conduites depuis l'annonce des premiers cas de Covid-19 ont permis d'estimer la taille de l'épidémie et la sévérité de la maladie. Néanmoins, de nombreuses questions restent sans réponse. Quelles sont les personnes les plus à risque de développer des symptômes graves ? Quel est le niveau de transmissibilité du SARS-CoV-2 dans la population ? Quelle est la contribution des cas pauci-symptomatiques ou asymptomatiques dans la transmission ? Y répondre reste difficile dans ce contexte de flambée de cette maladie infectieuse sans aucun historique. Obtenir des données nécessite des études qui restent difficiles à mener lors d'une vaste épidémie émergente [18]. Jusqu'à présent, il semble que le taux de létalité du Covid-19 soit inférieur à celui du SRAS et du MERS ; des symptômes cliniques bénins ou des infections asymptomatiques pourraient être plus fréquents pour le SARS-CoV-2 [19]. Dans le cas du SRAS et du MERS, la charge virale apparaît élevée dans le tractus respiratoire inférieur et la transmission se produit principalement après le début des symptômes ; ce qui a contribué à un contrôle efficace de l'épidémie de SRAS en 2003. Au contraire, d'après les données disponibles, SARS-CoV-2 est détecté dans les voies respiratoires supérieures dès les phases précoces de l'infection et avant même l'apparition de symptômes. Cela constitue donc un défi majeur pour les stratégies de détection et d'isolement, seules capables aujourd'hui de contrôler cette épidémie. Quant au taux de reproduction de base ( $R_0$ ) du SARS-CoV-2, plusieurs estimations ont été publiées, basées sur (i) des cas groupés, (ii) l'évaluation de l'épidémiologie de l'infection chez les voyageurs et leurs contacts, (iii) la modélisation des notifications officielles de cas confirmés. Malgré une hétérogénéité considérable dans ces estimations, le consensus est que le  $R_0$  actuel se situe entre 2 et 3, reflétant l'expansion de l'épidémie. Outre la

modélisation qui permet de prédire la transmission virale et de planifier la réponse des autorités sanitaires, la mise en place de cohortes de patients et d'essais cliniques est une priorité pour une meilleure prise en charge. Ainsi, sous l'égide de l'OMS, des essais cliniques ont été lancés rapidement, les cliniciens testant actuellement des antiviraux connus et efficaces contre le VIH et la grippe [20]. De plus, la compréhension de la cinétique de l'excrétion virale dans les divers compartiments (tractus respiratoire supérieur et inférieur, selles, sang...) et le suivi des réponses immunitaires selon le degré de sévérité de la maladie seront cruciales pour comprendre la pathogenèse et les modes de transmission virale et contribuer aussi au développement vaccinal. Enfin, la caractérisation génétique et phénotypique du SARS-CoV-2 est nécessaire, pour identifier les propriétés antigéniques, de virulence et de résistance éventuelle du virus et évaluer rapidement les risques.

Il faudra donc mener de nombreux travaux de recherche pour comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la pathogenèse du SARS-CoV-2 et développer des outils de diagnostic, de prévention et de traitement. À cet égard, l'ensemble des experts internationaux dans le domaine de la santé, avec les bailleurs de fonds, se sont réunis au siège de l'OMS les 11 et 12 février, afin d'évaluer le niveau actuel des connaissances de la nouvelle maladie Covid-19, et définir les travaux de recherche prioritaires nécessaires à l'enrayement de l'épidémie. Ce forum, organisé en collaboration avec le GloPID-R (*Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness*) suit le schéma directeur de l'OMS en matière de R&D pour la mise au point de médicaments et de vaccins, dans le contexte d'épidémies [21]. Des axes de priorité absolue ont donc été fixés pour riposter à cette crise sanitaire et mettre fin à la flambée de Covid-19. Parallèlement, les ressources nécessaires devront être mobilisées rapidement afin que ces travaux de recherche essentiels puissent commencer immédiatement.

**Liens d'intérêts :** les auteures déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet éditorial

## Références

1. Shu Y, McCauley J. GISAID : Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill* 2017 ; 22(13).
2. Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boelle PY, Poletto C, Colizza V. Novel coronavirus (2019-nCoV) early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill* 2020 ; 25(4).
3. Romette JL, Prat CM, Gould EA, de Lamballerie X, Charrel R, Coutard B, et al. The European Virus Archive goes global : A growing resource for research. *Antiviral Res* 2018 ; 158 : 127-34.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus :

*The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group.* bioRxiv preprint 2020.

5. World Health Organization. *World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases*, 2015: Available from : [https://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/naming-new-diseases/en/](https://www.who.int/topics/infectious_diseases/naming-new-diseases/en/).

6. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018 ; 419 : 1-42.

7. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016 ; 14 : 523-34.

8. Li X, Song Y, Wong G, Cui J. Bat origin of a new human coronavirus : there and back again. *Sci China Life Sci* 2020.

9. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* 2019 ; 11(11).

10. Wei H-Y, Huang S, Yao T, Gao F, Jiang J-Z, Wang J-Y. Detection of viruses in abalone tissue using metagenomics technology. *Aquaculture Research* 2018 ; 49(8) : 2704-13.

11. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020.

12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 ; 395(10224) : 565-74.

13. Centers for Disease Control and Prevention C. *Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus* 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-detection-instructions.html>.

14. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020 ; 25(3).

15. World Health Organization (WHO). *Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases.* Interim guidance. 17 January 2020. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.

16. EVAg. *European Virus Archive - GLOBAL* [03 March 2020]. <https://www.european-virus-archive.com/>.

17. Reusken C, Broberg EK, Haagmans B, Meijer A, Corman VM, Papa A, *et al.* Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. *Euro Surveill* 2020 ; 25(6).

18. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 2020 ; 382(8) : 692-4.

19. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission : a study of a family cluster. *Lancet* 2020 ; 395(10223) : 514-23.

20. Maxmen A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments. *Nature* 2020 ; 578(7795) : 347-8.

21. World Health Organization. *Global Observatory on Health R&D - WHO R&D Blueprint*. [cited 2020]. [https://www.who.int/research-observatory/analyses/rd\\_blueprint/en/](https://www.who.int/research-observatory/analyses/rd_blueprint/en/).